

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

RECEIVED

13 SEP 2004

WIPO PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts U30034PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/12859	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 17.11.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 16.11.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK G01N33/50		
Anmelder JOHANN WOLFGANG GOETHE-UNIVERSITÄT FRANK... et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.



2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 8 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

- ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 25.05.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 10.09.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Steinheimer-Breitkre Tel. +49 89 2399-7115 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-23 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-24 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Zeichnungen, Blätter

1/4-4/4 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

☐ die gesamte internationale Anmeldung,

☐ Ansprüche Nr.

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 1-21 und 23-24 (hinsichtlich GA) beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

siehe Beiblatt

☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
Neuheit (N)

Ja: Ansprüche 22

Nein: Ansprüche 1-21, 23-24

Erfinderische Tätigkeit (IS)

Ja: Ansprüche

Nein: Ansprüche 1-24

Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)

Ja: Ansprüche: 22

Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

III Keine Erstellung eines Gutachtens

Die Ansprüche 1-21 und 23-24 beziehen sich auf eine Methode, die am lebenden Körper durchgeführt wird ("Gewinnung einer ... Probe"). Sie beziehen sich somit auf einen Gegenstand, der unter Regel 67.1(iv) PCT fällt. Folglich wird kein Bescheid erstellt hinsichtlich der industriellen Anwendbarkeit des Gegenstandes dieser Ansprüche (Art. 34(4)(a)(I) PCT).

V Begründete Feststellung

V.1 Zitierte Dokumente

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: ROESSIG L ET AL: 'Evidence for increased circulating apoptotic endothelial cells in patients with coronary artery disease.' EUROPEAN HEART JOURNAL, Bd. 23, Nr. Abstract Supplement, Seite 656 XP009028084 Congress of the European Society of Cardiology; Berlin, Germany; August 31-September 04, 2002 ISSN: 0195-668X (ISSN print)
- D2: ROSSIG LOTHAR ET AL: 'Levels of circulating apoptotic endothelial cells reflect disease activity in patients with coronary artery disease.' CIRCULATION, Bd. 106, Nr. 19 Supplement, 5. November 2002 (2002-11-05), Seiten II-U, XP009028097 Abstracts from Scientific Sessions; Chicago, IL, USA; November 17-20, 2002 ISSN: 0009-7322 (ISSN print)
- D3: GEORGE F ET AL: 'Cytofluorometric detection of human endothelial cells in whole blood using S-Endo 1 monoclonal antibody' JOURNAL OF IMMUNOLOGICAL METHODS 1991 NETHERLANDS, Bd. 139, Nr. 1, 1991, Seiten 65-75, XP009027334 ISSN: 0022-1759 in der Anmeldung erwähnt
- D4: MUTIN MURIELLE ET AL: 'Direct evidence of endothelial injury in acute myocardial infarction and unstable angina by demonstration of circulating endothelial cells' BLOOD, Bd. 93, Nr. 9, 1. Mai 1999 (1999-05-01), Seiten 2951-2958, XP001180171 ISSN: 0006-4971 in der Anmeldung erwähnt
- D5: VASA MARIUCA ET AL: 'Statin therapy increases the number and stimulates migration of endothelial progenitor cells in patients with stable coronary artery disease and acute myocardial infarction' CIRCULATION, Bd. 104, Nr. 17 Supplement, 23. Oktober 2001 (2001-10-23), Seite II.725 XP002274963 Scientific Sessions 2001 of the American Heart Association; Anaheim, California, USA; November 11-14, 2001 ISSN: 0009-

7322

- D6: MONESTIROLI SILVIA ET AL: 'Kinetics and viability of circulating endothelial cells as surrogate angiogenesis marker in an animal model of human lymphoma' CANCER RESEARCH, Bd. 61, Nr. 11, 1. Juni 2001 (2001-06-01), Seiten 4341-4344, XP002274899 ISSN: 0008-5472
- D7: MANCUSO PATRIZIA ET AL: 'Resting and activated endothelial cells are increased in the peripheral blood of cancer patients' BLOOD, Bd. 97, Nr. 11, 1. Juni 2001 (2001-06-01), Seiten 3658-3661, XP002274898 ISSN: 0006-4971 in der Anmeldung erwähnt
- D8: DIGNAT-GEORGE FRANCOISE ET AL: 'Circulating endothelial cells in acute coronary syndromes' BLOOD, Bd. 95, Nr. 2, 15. Januar 2000 (2000-01-15), Seite 728 XP009028120 ISSN: 0006-4971

V.2 Neuheit, Erfinderische Tätigkeit und Industrielle Anwendbarkeit (Art. 33 PCT)

- 2.1 Dokument D1 beschreibt ein Verfahren zum Nachweis von mit kardiovaskulären Erkrankungen im Zusammenhang stehenden endothelialen Zellen in Blutproben. Es werden Endothelzell-Marker (CD146 und von Willebrandt Faktor), Apoptose-Marker (Annexin V) und Marker endothelialer Vorläuferzellen (CD133) verwendet (abstract). Auch ein nicht-endotheliale Zellen kennzeichnender Marker wird nachgewiesen (CD45). D1 nimmt daher die Neuheit von Ansprüchen 1-5 und 7-21 vorweg. Auch Anspruch 6 (Verwendung von Blutproben, denen ein Gerinnungshemmer zugegeben wurde), erscheint impliziert in D1. **Der Gegenstand der Ansprüche 1-21 ist daher nicht neu.**

Auch D2 beschreibt ein entsprechendes Verfahren, bei dem zirkulierende apoptotische endotheliale Zellen nachgewiesen werden. Die Merkmale der Ansprüche 1-21 erscheinen entweder direkt offenbart oder impliziert in D2. Der Vollständigkeit wegen ist auch erwähnt, dass auch die Dokumente D3-D5 die Neuheit des obigen Verfahrens vorwegnehmen.

Der Gegenstand der Ansprüche 1-21 ist daher nicht neu.

D4 beschreibt genanntes Verfahren bei der Untersuchung von akutem Myokardinfarkt und deren Nutzbarkeit zur Überwachung der Therapie vaskulärer Krankheiten (S. 215 und 219). **Anspruch 23 erscheint daher nicht neu gegenüber D4.**

D5 beschreibt zudem die Verwendung eines entsprechenden Verfahrens (hier

Messung von CD34 positiven flottierenden endothelialen Zellen) während der Therapie von Patienten mit koronarer Arterienerkrankung mit Statinen. Alle Merkmale der Ansprüche 23 und 24 sind entweder direkt offenbart oder implizit in D5. **Der Gegenstand der Ansprüche 23 und 24 ist daher nicht neu gegenüber D5.**

Folgendes Merkmal ist im Stand der Technik (D1-D8) nicht offenbart:
Ein diagnostischer Kit zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1-21 (Anspruch 22).

Zusammenfassung:

Der Gegenstand der Ansprüche 1-21 und 23-24 ist nicht neu, Anspruch 22 erscheint als neu.

- 2.2 Der Gegenstand der Ansprüche 1-21 und 23-24 ist bereits bekannt (siehe oben), daher liegt ihm auch keine erfinderische Tätigkeit zugrunde.
Es wird darauf hingewiesen, dass, wenn die Ansprüche in einer Art geändert werden, dass sie neu werden (zum Beispiel durch eine Beschränkung auf Merkmale, die in dieser Kombination nicht in D1-D5 offenbart sind), die Ansprüche vermutlich auch weiterhin keine erfinderische Tätigkeit beinhalten. Alle Merkmale die in der Beschreibung und den Ansprüchen beschrieben sind, sind auch in D1-D6 beschrieben oder scheinen allgemein fachübliche Maßnahmen zu sein. Für den Fachmann wäre die Aufnahme dieser Maßnahmen eine naheliegende, im Rahmen normalen fachlichen Handelns liegende Vorgehensweise zur Modifikation der bekannten Verfahren. Die Merkmale erscheinen somit nicht geeignet, um eine erfinderische Tätigkeit herzustellen.
- 2.3 Wie oben dargestellt, ist der Gegenstand von Anspruch 22 neu gegenüber D1-D5, da diese Dokumente nicht explizit den Term "kit" erwähnen. Die Verpackung von Komponenten eines Tests in eine Box kann jedoch nicht als erfinderisch angesehen werden, wenn es weit bekannt ist, dass diese Komponenten zusammen benutzt werden (siehe D1-D8). **Anspruch 22 erfüllt daher nicht die Anforderungen des PCT hinsichtlich erfinderischer Tätigkeit.**
- 2.4 Anspruch 22 erscheint industriell anwendbar.

V.3 Weitere Beanstandungen:

- 3.1 Anspruch 22 ist nicht klar, da er nur auf andere Ansprüche verweist und selbst keine technischen Merkmale enthält. Alle Komponenten des beanspruchten Testkits müssen im Anspruch genannt sein, um den Erfordernissen von Klarheit (Art. 6 PCT) zu genügen.
- 3.2 Aus der Anmeldung ist ersichtlich, dass das Problem der Anmeldung die Bereitstellung eines Verfahrens zum Nachweis von abgestossenen, flottierenden endothelialen Zellen und/oder endothelialen Vorläuferzellen ist, um Veränderungen der Endothelfunktion im Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen festzustellen (Seite 5). Es scheint, dass wesentliche Merkmale der Erfindung in den Ansprüchen nicht genannt sind (z.B. dass flottierende Zellen nachgewiesen werden). Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass jeder unabhängige Anspruch alle technischen Merkmale enthalten muß, die für die Definition der Erfindung wesentlich sind (Art. 6 PCT in Verbindung mit Regel 6.3 b) PCT),
- 3.3 Einige Zitate der Beschreibung sind nicht vollständig (Seite 4: Dignat-George et al.) oder falsch (Seite 7 und 19: Vasa et al.) und sollten korrigiert werden.
- 3.4 Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in den Dokument/en D1, D2, D5 und D8 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch diese Dokumente angegeben.